

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

349

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude FOUCRY

Né le 14 février 1930, à Reims (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 4 mai 1959

Contribution à l'étude
d'un nouveau décongestionnant nasal
LE CHLORHYDRATE DE TETRAHYDROZOLINE

Président : M. M. AUBRY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude FOUCRY

Né le 14 février 1930, à Reims (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 4 mai 1959

Contribution à l'étude
d'un nouveau décongestionnant nasal
LE CHLORHYDRATE DE TETRAHYDROZOLINE

Président : M. M. AUBRY, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈNEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FÉY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Anesthésiologie .	VOURC'H (G.)
	COUINAUD (C.)	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	OLIVIER (G.)		BARBIER (P.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		CHRISTOL (D.)
	BUSSER (F.)		TOURNIER (P.)
	GOUYGOU (Ch.)	Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	ORCEL (L.)		POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	PAILLAS (J.)		SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie . . .	{ COIJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie . . .	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie . . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LCEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PELIIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . . .	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545908_0040

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS
MICHEL ET CATHERINE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBRY

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Nous nous sommes trouvé, vers la fin de notre service militaire, dans un camp de jeunes recrues de la région parisienne, assez important par le nombre de soldats qui y sont en instruction, et doté d'une infirmerie assez bien installée, où nous avions à soigner, tant à titre externe — si l'on peut dire — qu'à titre « hospitalisés à l'infirmerie », un nombre quotidien important de malades. Les malades graves, ou même simplement sérieux, ainsi que ceux dont l'état réclamait l'avis d'un spécialiste, étaient dirigés sur l'Hôpital militaire régional. Tous les autres, et c'était la grande majorité, traités à l'infirmerie même, étaient donc des malades assez bénins qui présentaient — outre les inévitables « maux de pieds » — de légères blessures, des troubles gastro-intestinaux, des angines, des rhumes, des gripes et autres « refroidissements ». Ces affections furent très fréquentes, même avant cet hiver, les conditions de vie des soldats (marches de nuit, repos après efforts) et la situation géographique du camp (plateau exposé à tous les vents) s'y prêtant assez bien. La fréquence des affections allergiques qui était également remarquable, sans que l'on ait pu exactement en élucider le pourquoi. Il est toutefois certain qu'il nous a maintes fois été donné de soigner des crises d'asthme par exemple, chez des malades qui n'en avaient jamais plus présenté depuis l'enfance, ou des rhumes des foins chez des patients qui n'en avaient jamais souffert auparavant. Il nous a semblé que grand était proportionnellement le nombre des consultants se plaignant d'otites ou de sinusites, si on le comparait par exemple à celui observé en Algérie.

Ces malades étaient nombreux, parfois quarante et plus par jour et devaient, bien entendu, être soignés. Mais cela n'allait pas souvent sans difficultés car nous étions assez souvent à court de médicaments qui ne nous étaient alloués que trimestriellement, ou bien encore ceux-ci ne correspondaient pas toujours exactement à nos besoins thérapeutiques, et il ne pouvait être question d'envoyer à l'hôpital

un enrhumé ou un grippé pour y recevoir suppositoires et désinfection rhinopharyngée.

Pour tourner, dans la mesure du possible, ces difficultés et soigner ainsi plus facilement nos malades, nous avons décidé de nous adresser aux différents laboratoires pharmaceutiques pour leur demander, par un imprimé que nous avons prévu à cet effet, tous les médicaments qui pouvaient nous manquer, et nous devons reconnaître que, d'une manière générale, leurs réponses étaient favorables.

Parmi nos demandes réitérées, il y avait toujours place pour des gouttes nasales qui nous changeraient un peu de l'huile goménolée. C'est ainsi que nous reçûmes plusieurs fois un produit que nous ne connaissions pas antérieurement et qui fut très apprécié en tant que décongestionnant nasal, à ce point que nos infirmiers et nous-même, il faut le dire, prélevaient pour leur usage personnel sur la part logiquement réservée aux malades.

Ce produit était le Chlorhydrate de Tétrahydrozoline, présenté en flacons pulvérisateurs à la concentration à 1 % d'une solution aqueuse. Son efficacité, le fait que ce médicament était nouveau pour nous, nous amena à nous y intéresser de plus près, à étudier sa pharmacologie, la littérature qui avait pu lui être consacrée et à l'expérimenter sur nos malades de façon plus systématique — plus scientifique, si nous osons dire — afin d'en faire le sujet de ce travail modeste, mais qui n'est peut-être pas tout à fait sans intérêt si l'on en considère le côté pratique, le soulagement que peut apporter une drogue de ce genre aux petites misères, parfois bien ennuyeuses, qu'endurent les sujets à nez perpétuellement « bouché » dont nous faisons hélas partie. De plus, ce médicament avait peut-être un intérêt moins terre à terre et plus thérapeutiques que ses simples propriétés pratiques.

Avant d'étudier ce produit et la littérature qui en traite, disons, en quelques mots simples, ce que l'on peut penser de la congestion nasale, des produits susceptibles de la lever, avec leurs avantages et leurs inconvénients respectifs.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS

Le nez, physiologiquement parlant, est un organe où se filtre l'air inspiré, en passant entre le septum nasal et les cornets qui forment à l'intérieur des fosses nasales des conduits étayés par un squelette osseux et cartilagineux. Dans ces cavités nasales sont ménagés des méats par lesquels débouchent les sinus osseux de la face ainsi que la trompe d'Eustache qui met en communication avec l'extérieur la caisse du tympan.

Fait important, ces surfaces cavitaires sont revêtues par un épithélium formé de cellules dont beaucoup sont pourvues de cils vibratiles ; bien que la cause de la motilité de ces cils soit assez obscure — TREMBLE pense qu'elle serait engendrée par les granulations, situées dans la partie distale de ces cellules, qui forment le « centrosome » ou corps central de la cellule — leur rôle physiologique semble très important. Leur action tend à pousser vers l'extérieur les poussières, le mucus, le pus, et de garder ainsi propre la surface de la muqueuse. On doit considérer comme nocif ou gênant un produit qui inhiberait cette action, même si par ailleurs il présentait des avantages tels que combattre la congestion de la muqueuse.

Cette congestion est peut-être en effet, le côté capital d'une infection du nasopharynx. Celle-ci, si fréquente, qu'elle soit due à un virus ou à un microbe quelconque, se traduit en premier lieu par une vasodilatation de la muqueuse ; celle-ci entraîne localement une augmentation de débit du courant sanguin et, par suite, de l'œdème, par extravasation des leucocytes et du sérum. Le mucus est sécrété en plus grande abondance : le nez du malade coule et se bouche. L'écoulement, au début fluide et limpide, ne tarde pas à s'épaissir, par infection secondaire, à prendre une certaine couleur, jaunâtre ou verdâtre, parfois même une odeur plus ou moins nauséabonde.

Les sinus, la trompe d'Eustache, dont les orifices donnant sur les cavités nasales et l'air extérieur sont bloqués par l'œdème, sont dans les meilleures conditions pour s'infecter à leur tour et donner alors sinusites ou otites aiguës. Le pus, descendant le long de l'arbre respiratoire — pendant le sommeil en particulier — peut engendrer au passage pharyngites, trachéo-bronchites, voire pneumonies. Et même, ultérieurement, s'il renferme des streptocoques B hémolytiques, on peut voir apparaître glomérulo-néphrites et rhumatismes articulaires aigus.

On voit donc que la simple obstruction nasale est susceptible de revêtir une grande responsabilité dans la survenue de telles complications d'un banal rhume. Etant entendu que ces affections peuvent se produire par elles-mêmes, que la congestion nasale peut n'avoir qu'une origine physique ou allergique, il reste cependant fort intéressant de pouvoir faire en sorte qu'elle soit levée dès que possible, au cours d'une rhinite virale ou infectieuse. Par ailleurs, si l'on désire traiter l'infection elle-même par certains médicaments tels que les antibiotiques, il est nécessaire pour que ces produits soient efficaces, qu'ils puissent pénétrer librement dans les cavités nasales et se diffuser sur toute la surface de la muqueuse.

Cette dernière se trouve congestionnée quand se produit un déséquilibre dans le jeu physiologique normal des nerfs autonomes, sympathiques et parasympathiques qui innervent artérioles et cellules sécrétrices locales. La vasodilatation et l'accroissement de la sécrétion muqueuse étant dus au système parasympathique, le produit utilisé pour les combattre devra donc avoir les effets contraires, c'est-à-dire être un « sympathicomimétique », réalisant l'analogie avec les impulsions transmises par les fibres ganglionnaires adrénériques du système sympathique.

Mais ces effets peuvent avoir des inconvénients très fâcheux, comme d'élever la tension artérielle par vasoconstriction périphérique, de stimuler fortement le système nerveux central, ce que produisent fréquemment des médicaments vraiment efficaces localement ou trop facilement résorbés au niveau de la muqueuse nasale. On peut voir apparaître avec eux des à-coups hypertensifs, des céphalées, vertiges, nausées, vomissements, de l'excitabilité, des tremblements, de l'insomnie, ce qui n'est sans doute pas l'effet recherché chez un hypertendu ou un hyperthyroïdien.

Ces médicaments sympathicomimétiques — la plupart constitués chimiquement par un noyau aromatique et une chaîne latérale comprenant un groupement NH ou NH₂, d'où leur nom anglo-saxon de « pressor-amines » — ont très souvent un autre inconvénient majeur :

celui d'entraîner, après la vasoconstriction locale plus ou moins prolongée qui leur est réclamée, une vasodilatation secondaire ou « congestion de retour » qui provoque chez le patient le besoin renouvelé de la drogue, faisant rentrer dans un cercle vicieux sa congestion nasale alors même que, peut-être, l'infection ou l'allergie qui lui ont donné le jour étaient en train de s'amender ou de disparaître. Ainsi, si le malade utilise trop longtemps ou trop souvent un tel médicament, il pourra entretenir au niveau de sa muqueuse nasale un état de vasodilatation permanente, particulièrement marquée sur le cornet inférieur (P.-G. DEGROIX) qui entraînera petit à petit une rhinite hypertrophique irréversible.

L'adrénaline, souvent employée en tant que décongestionnant nasal, présente volontiers cet inconvénient. De plus, son action est très passagère du fait de sa désagrégation rapide, et elle possède de fâcheux effets cardio-vasculaires, accélérant le pouls et élevant la pression artérielle.

L'éphédrine, très utilisée également, agit sur le système nerveux central en provoquant anxiété, tremblements, insomnies. Par ailleurs, elle n'est pas sans action sur l'épithélium de la muqueuse. Subjectivement, elle produit des sensations de picotements ou de brûlure, et FABRICANT, VAN ALYER et DONELLY ont montré que cette irritation était d'autant plus manifeste que l'alcalinité de la solution employée était plus grande, le pH optimum de la solution se trouvant aux environs de 5,5 (cette solution doit être également isotonique pour ne pas inhiber les mouvements ciliaires). Ainsi, TREMBLE a montré, en utilisant le microscope à contraste de phase, que la motilité ciliaire augmentait si le pH diminuait. Or, puisque les sécrétions nasales tendent au début du rhume à l'alcalinité, on aurait avantage à utiliser un produit légèrement acide. Un médicament non isotonique et alcalin, donc irritant pour la muqueuse, finirait par faire souffrir l'épithélium lui-même qui tendrait alors à devenir métaplasique et pavimenteux ; alors que les cils vibratiles disparaîtraient, ce processus pathologique pouvant gagner la partie supérieure des fosses nasales et provoquer l'anosmie.

En résumé, on peut donc dire qu'un bon décongestionnant nasal doit :

- 1° Localement, ne pas irriter la muqueuse, ne pas entraver la motilité des cils, ne pas provoquer de sensations ou effets désagréables comme mauvais goût, picotements, brûlures, éternuements.
- 2° Être efficace, tant en durée qu'en intensité, sans pour cela être par trop résorbé par la muqueuse, entraînant ainsi selon sa

nocivité des réactions générales sur le système nerveux central ou l'appareil cardio-vasculaire.

- 3° Ne pas provoquer de congestion de retour qui pousserait le malade à l'asservissement à sa drogue. La Tétrahydrozoline semble répondre à ces conditions. Voyons d'abord ce qu'en pensent les auteurs au point de vue pharmacologique et expérimental.
-

CHAPITRE III

PHARMACOLOGIE DE LA TÉTRAHYDROZOLINE (Chlorhydrate)

Nous nous inspirerons surtout ici des travaux de D.E. HUTCHEON, S.Y. P'AN, S.F. GARDOCKI et Doris A. JAEGER (1). Ces auteurs étudient les effets de la Tétrahydrozoline sur des chats, des chiens, des cobayes, des souris, etc. en les comparant à ceux produits par d'autres médicaments comme l'éphédrine, l'adrénaline, la naphtazoline. Nous n'entrerons pas dans le détail de leurs expériences, mais disons quelques mots sur les résultats qu'ils constatèrent à différents propos.

Ainsi, au sujet de l'action de la Tétrahydrozoline sur la pression sanguine, ils observèrent une élévation brusque de cette dernière avec des injections intraveineuses de 0,05 mg/kg pratiquées sur des chats et des chiens placés sous anesthésie barbiturique ; ces effets étaient semblables à ceux de la naphtazoline, parfois plus brefs à la première injection qu'aux suivantes, parfois égaux avec les mêmes doses. On observa de temps en temps une tachycardie. Par voie intraduodénale, le produit donnait également une hypertension ; celle-ci était plus progressive, durant une heure ou plus, mais une seconde injection restait sans effet. Par voie orale, ces effets étaient plus variables ; ils étaient nuls par voie externe, en instillation de 1 ml à 1 % dans les narines du chien. A fortes doses, la Tétrahydrozoline se montra adrénolytique, inversant les effets de l'adrénaline sur la pression sanguine.

L'action vasoconstrictrice étudiée sur l'oreille isolée de lapin avec des doses de 0,4 microgramme en perfusion, se montra égale en durée à celle obtenue avec 0,2 microgramme d'éphédrine, l'intensité étant maxima en un délai de deux à trois minutes. La durée d'une anesthésie locale intradermique à la procaine, étudiée sur des cobayes, était doublée ou triplée par adjonction de Tétrahydrozoline.

(1) *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, mars 1955, vol. 113, n° 3.

L'action sur le cœur fut expérimentée sur des chats et des chiens sous barbituriques : on observa, en employant de grosses doses, un ralentissement du rythme cardiaque, comme avec la naphthazoline, bradycardie simplement en partie diminuée par vagotomie bilatérale. Les auteurs éprouvèrent les effets de doses importantes de Tétrahydrozoline sur le muscle cardiaque en perfusant 200 ml d'une solution saline contenant 2 mg par ml, au débit de 2,5 ml par minute. Ils observèrent l'apparition d'un pouls bigéminé et d'une bradycardie qui disparurent malgré la poursuite de la perfusion, mais aucune autre irrégularité cardiaque. Le muscle cardiaque isolé ne se trouva pas affecté, tant en force ou vitesse de contractions par des injections intra-aortiques de 0,25 mg de Tétrahydrozoline. Il n'y eut pas non plus de réponse au niveau des coronaires ; mais des doses plus fortes (1 à 2 mg) augmentèrent la vitesse et l'amplitude des contractions cardiaques et des concentrations de 1 %, le rythme et l'intensité des contractions de l'oreillette isolée de chat.

L'action de la Tétrahydrozoline fut également expérimentée sur la membrane nictitante du chat anesthésié ou chez lequel on avait préalablement enlevé le ganglion cervical supérieur ; la contraction qui s'ensuivait durait une heure ou plus pour des doses de 20 microgrammes/kg.

On explora aussi la réaction des muscles lisses à la Tétrahydrozoline : le rythme et l'intensité des contractions intestinales du chat chloralosé étaient diminuées et de façon plus durable qu'avec l'éphédrine ou la naphthazoline. On n'observa pas cependant de relâchement du tonus trachéal chez le cobaye, bien que les contractions de la trachée, provoquées par l'histamine, fussent inhibées dix minutes après l'adjonction de Tétrahydrozoline dans le bain, ce qui annihilait par la suite l'action de doses supplémentaires d'histamine.

La Tétrahydrozoline étant un corps sympathicomimétique, on s'attacha bien entendu, à rechercher les effets qu'elle pouvait produire sur le système nerveux central. Certains autres corps aminés sympathicomimétiques, comme l'amphétamine, ont une action stimulante et tiennent le patient en éveil ; d'autres, comme la naphthazoline, ont plutôt l'action contraire et conduisent à la somnolence. On expérimenta sur des souris sous barbiturique et l'on remarqua que si l'amphétamine à des doses de 10 mg/kg empêchait l'action hypnotique du barbiturique, une dose semblable de Tétrahydrozoline prolongeait la durée du sommeil du double environ.

La glycémie est augmentée par la Tétrahydrozoline comme par beaucoup d'autres sympathicomimétiques. Selon les auteurs cités, les effets hyperglycémiques les plus importants sont ceux provoqués par l'adrénaline, la Tétrahydrozoline et la naphthazoline ayant à ce point

de vue une activité moindre, mais comparables entre elles, que l'on emploie des doses de 0,1, 0,5 ou 1 mg par kg. L'éphédrine, elle, ne produit les mêmes effets hyperglycémiques qu'à des doses environ dix fois plus fortes. Que ce soit l'un ou l'autre de ces quatre corps, l'hyperglycémie maxima est obtenue dans l'heure suivant l'injection, atteint son maximum après deux ou trois heures, le retour à la normale se faisant en cinq heures après injection d'éphédrine ou d'adrénaline, mais demandant plus de temps après injection de naphthazoline.

Au point de vue nocivité ou irritation locale, on ne remarqua pas d'inhibition de la motilité ciliaire — expérimentation faite sur des anneaux isolés de trachée de rats — en utilisant des concentrations de Tétrahydrozoline à 0,1 ou 0,2 % en solutions isotoniques. A partir de 0,4 %, on obtenait parfois l'arrêt des mouvements ciliaires sur certains anneaux, mais il fallait arriver à la concentration de 1,5 % pour diminuer de moitié l'activité des cils. Ce même résultat étant obtenu avec une solution de naphthazoline à 0,4 % de concentration. Quant à l'irritation locale, étudiée sur les yeux de lapin, des solutions de pH 5,5 contenant 0,25 % et 0,50 % de Tétrahydrozoline employées en instillation cinq jours consécutifs à raison de deux fois par jour, ne provoquèrent aucun incident.

On s'attacha également à rechercher si la Tétrahydrozoline pouvait avoir une action sensibilisante. On expérimenta sur des cobayes albinos à l'aide de dix injections intradermiques d'une solution à 0,1 %, à raison d'une de 0,05 ml et 9 de 0,1 ml, effectuées tous les deux jours, pendant trois semaines. Deux semaines plus tard, on injectait une autre dose de 0,05 ml. Les points d'injection étaient examinés immédiatement après celle-ci et vingt-quatre heures après. On ne décéla jamais aucune anomalie notable tant au point de vue local que général.

Un des points importants à connaître était le degré de toxicité que pouvait présenter la Tétrahydrozoline. Cette toxicité apparut relativement très faible, que ce soit par voie orale ou parentérale après expérimentation chez le rat et la souris, beaucoup moins forte en tous cas que celle de l'éphédrine ou la naphthazoline. Ces derniers corps se montraient par ailleurs beaucoup plus nocifs (3 à 10 fois) pour le rat que pour la souris, alors que la Tétrahydrozoline avait à peu près la même action sur les deux espèces. Cette toxicité se manifestait d'abord par de l'abattement, de la dyspnée, puis des convulsions. Survenaient alors soit la mort, soit une dépression prolongée suivie d'un rétablissement. Tous ces produits, aux doses appropriées, provoquaient, après injection intraveineuse, des signes toxiques à peu près immédiatement, la mort survenant dans les cinq minutes. Par voies intrapéritonéale, sous-cutanée ou orale, l'apparition des symp-

tômes était plus lente, soit qu'ils amènent la mort en une heure, soit que leurs effets persistent de deux heures (chez la souris) à vingt-quatre heures (chez le rat).

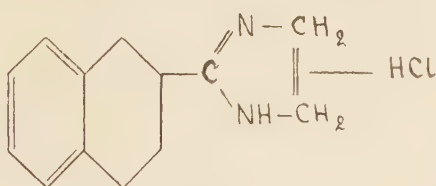
Après examen pharmacologique de tous ces effets de la Tétrahydrozoline, comparés à ceux d'autres corps, il ressort que son action sur les vaisseaux sanguins, le muscle lisse, la membrane nictitante, l'hyperglycémie est comparable à celle de ces autres corps aminés sympathicomimétiques, mais non identique, surtout si l'on envisage leur toxicité personnelle. Ses effets sur la pression sanguine peuvent se rapprocher de ceux de l'adrénaline, mais sont d'apparition plus tardive, beaucoup plus durable, et ne sont pas suivis d'hypotension. Aux doses de 0,25 mg en perfusion dans le cœur isolé, elle n'a pas d'action notable ; augmentant de la pression sanguine, elle ne contracte pas les coronaires, ne provoque pas d'arythmie. On peut donc déjà penser à l'utiliser pour traiter certains états hypotensifs. Elle est par ailleurs beaucoup moins toxique que d'autres sympathicomimétiques. Son action est remarquable sur la membrane nictitante, sur le muscle lisse et surtout sur la vasoconstriction. Ses effets sur le système nerveux central sont faibles, surtout sédatifs, prolongeant chez la souris le sommeil barbiturique, mais par ailleurs assez négligeables. La vasoconstriction qu'elle provoque en applications locales, le très faible degré de résorption par les muqueuses qu'elle possède, ses minimes propriétés irritantes ou toxiques semblent indiquer chez elle un pouvoir sûr et efficace en tant que décongestionnant nasal.

C'est ce qu'il ressort des expériences pharmacologiques des auteurs cités plus haut. Voyons ce que l'on peut en penser après expérimentation humaine.

CHAPITRE IV

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DE LA TÉTRAHYDROZOLINE

Nous avons repris les observations nombreuses (un millier de cas) de différents auteurs américains en recherchant dans quelles indications ils utilisaient la Tétrahydrozoline, et les résultats qu'ils obtenaient, les conclusions qu'ils pouvaient tirer de l'emploi de ce produit. Chimiquement, celui-ci est le chlorhydrate d'imidazoline 2 - (1, 2, 3, 4 - tétrahydro - 1 - naphthyl), sa formule empirique étant $C_{13}H_{15}N_2Cl$ et sa formule développée :



donc composée d'un noyau aromatique et d'une chaîne latérale comprenant un groupement NH, différente de nombreux autres corps aminés sympathicomimétiques par le fait qu'elle ne présente qu'un carbone entre le noyau et la chaîne latérale, comme nous l'avons dit plus haut. Son poids moléculaire est de 234,73 et physiquement en solution aqueuse à 1 %, forme la plus couramment utilisée, c'est un produit incolore, inodore et insipide dont le pH varie entre 5,5 et 6,5.

F.A. PARISH (1), le premier en décembre 1954, expérimenta la Tétrahydrozoline sur 79 malades (35 hommes et 44 femmes), les âges s'étageant de deux à soixante ans, y compris 13 enfants de moins de douze ans. La congestion nasale traitée chez ces patients relevait pour 18 cas de pollinosis, pour 33 cas de rhinites allergiques ou vasomotrices dues aux poussières, aux moisissures ou à des facteurs inconnus. Il y avait également 23 cas de coryza, 3 sinusites et 2 écoulements postérieurs. La dose donnée était de 3 ou 4 gouttes dans chaque narine (1 ou 2 pour les enfants), répétée au fur et à

(1) *Medical Times*, 1954, 82 : 917.

mesure des besoins. c'est-à-dire toutes les trois ou quatre heures en moyenne. Le plus souvent, le traitement s'étala sur trois ou quatre jours, mais parfois sur plusieurs semaines. Les résultats enregistrés furent classés comme excellents quand la levée de l'obstruction nasale était complète et durait deux heures ou plus, comme moyens pour un soulagement partiel ou de moins de deux heures et comme médiocres quand il n'y eut que peu ou pas de soulagement. Il y eut 64 résultats excellents, soit une proportion de 81 % ; 9, soit 11 % de résultats moyens, et seulement 6 réponses médiocres, ces dernières étant surtout notées dans les cas de sinusites (2 sur 3). Un résultat fut également étiqueté médiocre à cause de l'échec sur l'écoulement postérieur mais bien que la décongestion nasale obtenue eût été bonne. Au point de vue durée d'action, les 64 patients ayant bénéficié d'un excellent résultat virent la réponse thérapeutique se manifester à peu près immédiatement et persister de deux à six heures ; dans la grande majorité des cas (56) de trois à quatre heures ; chez 3 de cinq à six heures ou plus ; chez les autres, deux heures ou deux heures et demie. C'est ainsi qu'en général une instillation effectuée au coucher se montrait assez efficace pour ne pas obliger le malade à une nouvelle prise avant le lendemain matin. PARISH met l'accent sur le fait que la Tétrahydrozoline ne présentant ni goût ni odeur, fut très favorablement accueillie par les malades qui n'éprouvèrent aucune réaction locale ou générale à son emploi, même fort prolongé ou répété, et en particulier pas de congestion secondaire de la muqueuse et pas d'excitation du système nerveux central.

I. NEISTADT (2) réunit, lui, 204 observations (96 hommes et 108 femmes) dont les âges variaient de dix-neuf mois à soixante-dix-sept ans, y compris 12 enfants de moins de six ans. La congestion nasale traitée par la Tétrahydrozoline était due dans 12 cas à une allergie, dans 102 cas à une rhino-pharyngite (rhinite aiguë ou coryza) et, fait intéressant, dans 34 cas à une sinusite et dans 36 cas à une rhino-pharyngite accompagnée de sinusite. La solution employée était également à 1 % à raison de 5 gouttes dans chaque narine toutes les quatre heures pendant dix jours en moyenne (de quatre à seize jours). Cet auteur observa d'excellents résultats chez tous ses malades, quelle que fut leur affection, sauf un. Il note surtout la durée du soulagement obtenu. Celui-ci était immédiat et durait de quatre à huit heures dans 56 cas, de huit heures ou plus dans 192 cas, c'est-à-dire 90 % des patients. La seule réponse non concluante fut observée chez un malade qui, bien qu'étant soulagé par le produit, se plaignait de picotements à son emploi. Mais, par ailleurs, aucune réaction locale ou

(2) A.M.A. *Archives of Otorhinolaryngology*, août 1955, vol. 62, 144.

générale ne fut signalée, tous les usagès se déclarèrent enchantés du médicament qui leur apparaissait beaucoup plus efficace que les drogues qu'ils avaient jusqu'alors l'habitude d'utiliser et qui leur permettait en particulier de passer les nuits sans avoir besoin de nouvelle instillation.

H. MENDER (3) obtint chez 203 malades les mêmes résultats que NEISTADT, qu'il sera plus facile de mettre en évidence en reproduisant le tableau ci-dessous :

DIAGNOSTIC	NOMBRE DE CAS	RÉSULTATS		
		<i>Excellents</i>	<i>Moyens</i>	<i>Médiocres</i>
Rhinites aiguës	68	64	4	—
Sinusites aiguës	20	18	2	—
Salpingites	12	11	1	—
Rhinites chroniques	3	3	—	—
Sinusites chroniques	2	2	—	—
Rhinites allergiques	55	47	7	1
Rhinites vasomotrices	39	38	1	—
Rhinites post-opératoires	2	2	—	—
Rhinites atrophiques	2	2	—	—

MENDER précise que le soulagement obtenu fut en général de quatre heures après l'instillation qui était répétée systématiquement, selon les besoins, pour le maintenir, parfois pendant deux semaines. Il ne retrouva aucun des accidents fréquemment constatés avec d'autres décongestifs nasaux, en particulier pas de congestion de retour.

J. GRAWES (4) expérimenta toujours avec la solution à 1‰, sur 100 malades atteints d'affections du nez et des sinus, mais plus spécialement infectieuses qu'allergiques (6 cas seulement). Les sexes étant à peu près également représentés, les âges s'étalaient entre dix mois et soixante-dix-neuf ans ; 26 d'entre les malades avaient moins de douze ans. Ils présentaient des sinusites, des ethmoïdites, des rhinites aiguës ou allergiques, des rhinopharyngites, comme le montre le tableau ci-dessous. Les malades se soignaient à domicile, les doses étant de 2 à 5 gouttes, répétées deux à quatre fois par jour, selon l'âge et les besoins thérapeutiques. Les patients atteints de sinusite maxillaire ou d'ethmoïdite furent traités en milieu médical par des

(3) *New York State Journal of Medicine*, 1955, 55, 812.

(4) *The Eye, Ear, Nose and Throat*, 1955, 34, 670.

irrigations ou des aérosols de cocaïne dissous dans la solution de Tétrahydrozoline, ceci tous les cinq ou sept jours. Les résultats constatés furent qualifiés d'excellents, passables ou médiocres, selon l'intensité de l'action obtenue, depuis le soulagement très net, supérieur à celui donné par tous les autres médicaments jusqu'alors utilisés, jusqu'à l'action minime ou nulle. Une amélioration nette fut constatée dans 98 % des cas, 89 % étant « excellents ». La durée de l'action décongestive varia entre trois et six heures. La moyenne étant de quatre heures. L'efficacité du produit n'était pas diminuée, même après continuation du traitement pendant plusieurs jours. Là aussi les malades vantaient spontanément les qualités du médicament, et il faut remarquer que l'un des deux échecs constatés le fut chez un neurasthénique. J. GRAWES pense que non seulement la Tétrahydrozoline combat très efficacement la congestion nasale, mais qu'elle prévient ou jugule de façon certaine la survenue éventuelle de complications de la maladie d'origine. Il pense que la ventilation des voies respiratoires hautes, produite par ces gouttes, empêche souvent l'apparition d'otites par exemple, chez les enfants qui avaient l'habitude d'en présenter après une infection nasale banale ou aide à ce que la rhinite simple n'évolue pas vers la sinusite.

Bien que la médication ait été administrée souvent pendant deux ou trois semaines, GRAWES ne constata aucune irritation locale, aucune excitation du système nerveux central ou de l'apparition cardio-vasculaire, aucun assujettissement à la drogue. Mais, et ceci est à noter, il constata un certain degré de somnolence chez trois enfants, de dix et seize mois, un autre de cinq ans, somnolence légère et courte, dissipée dès l'arrêt du traitement que l'auteur rapproche de celle produite par la naphthazoline et qu'il croit pouvoir imputer à un surdosage peut-être plus facile à obtenir avec la solution à 1 %.

Voici un tableau récapitulatif des expérimentations de GRAWES.

DIAGNOSTIC	NOMBRE DE CAS	RÉSULTATS		
		<i>Excellents</i>	<i>Passables</i>	<i>Médiocres</i>
Sinusites maxillaires uni ou bilatérales	45	43	2	
Ethmoidites	14	10	3	1
Sinusites maxillaires + ethmoidites	3	2		1
Rhinopharyngites aiguës .	19	18	1	
Rhinites aiguës	13	11	2	
Rhinites allergiques	6	5	1	

J.A. OLSON et M. CARLOZZI (5) fournirent 280 observations. L'âge des malades qu'ils traitèrent allait de un à soixante-dix-huit ans. Les adultes et les enfants instillaient 2 à 3 gouttes dans chaque narine toutes les quatre heures, tandis que les enfants de moins de six ans recevaient une goutte toutes les quatre heures, les résultats étant classés selon la durée du soulagement obtenu : plus de deux heures, moins de deux heures, ou minime, ou nulle. Voici le tableau récapitulatif de ces observations.

DIAGNOSTIC	NOMBRE DE CAS	RÉSULTATS		
		<i>Excellents</i>	<i>Médiocres</i>	<i>Moyens</i>
Coryzas aigus	226	186	12	28
Rhinites vasomotrices	10	8	1	1
Rhinites chroniques	3	1	0	2
Sinusites chroniques	17	8	3	6
Sinusites aiguës	24	20	4	0

Ces auteurs insistent sur « l'enthousiasme » que provoque chez les patients l'emploi de cette nouvelle médication active en quelques minutes pour trois ou six heures ou plus, permettant ainsi de passer des nuits tranquilles. Ils apprécient son manque d'odeur et de goût, son absence d'irritation locale, et la comparent à de l'eau, ce qui, selon ces auteurs, fut peut-être la cause que certains malades ne voulurent pas croire à l'efficacité possible de la drogue et furent ainsi classés dans les résultats médiocres. Deux malades atteints de rhinite chronique ne trouvèrent pas au produit de supériorité sur leur médication habituelle et préférèrent revenir à cette dernière. Par ailleurs, 7 malades l'employèrent pendant trois mois par intermittence sans ressentir aucun effet fâcheux et en particulier pas de congestion de retour. Par contre, un malade se plaignit de ce que la Tétrahydrozoline lui provoquât rhinorrhée et éternuements. Les auteurs, bien qu'ils n'aient noté aucune action sur le système nerveux central ou l'appareil cardiovasculaire, aucune tendance à la somnolence, conseillent cependant d'employer une solution à 0,5 % chez les enfants.

N.J. KATRANA (6) expérimenta sur 73 patients, adultes et enfants dont les plus jeunes avaient quatre mois, en utilisant la Tétrahydro-

(5) *The Eye, Ear, Nose and Throat*, mars 1956, 35, 189.

(6) *Illinois Medical Journal*, juillet 1956, 19.

zoline aux concentrations diverses de 1‰, 0,75‰ et 0,5‰. Ces malades étaient atteints de rhumes banaux ou d'affections allergiques qu'accompagnait une obstruction nasale. Sauf chez les enfants les plus jeunes, on instillait la dose standard de 3 ou 4 gouttes dans chaque narine quatre fois par jour, afin de pouvoir comparer l'activité propre à chacune des différentes concentrations. Au-dessous de cinq ans, on n'employait que la plus faible concentration. Parmi 65 malades qui présentaient une infection respiratoire haute, 64 bénéficièrent d'excellents résultats, un homme de cinquante ans n'ayant ressenti que des effets incomplets, bien que sensibles. Chez 8 rhinites allergiques traitées par la solution à 0,5‰, 6 résultats furent excellents, 2 moins bons. Une fille de neuf ans qui présentait une dermatose allergique entraînant un œdème très important de la muqueuse nasale, était traitée parallèlement par la cortisone, mais il fut bien évident que c'est à la Tétrahydrozoline que céda, remarquablement d'ailleurs, son obstruction nasale. A la concentration de 0,5‰, seuls les enfants furent tous guéris, bien que les adultes aient vu se produire une amélioration sensible de leur état ; ceci semble cependant indiquer que cette concentration, si elle convient aux enfants, est toutefois d'efficacité limitée pour les adultes. Les enfants supportent remarquablement le produit et il n'y eut en particulier aucune somnolence à noter.

KATRANA releva cependant quelques incidents. Chez 5 patients ayant reçu la solution la plus concentrée, quelques palpitations légères.

			RÉSULTATS	
			<i>Excellents</i>	<i>Passables</i>
Concentrations :				
— 0,1 ‰	Rhumes adultes	25	25	0
— 0,75 ‰	« «	4	4	0
	« enfants	20	20	0
— 0,5 ‰	Rhumes adultes	7	6	1
	Rhin. all. ad.	6	4	2
	Rhumes enfants	9	9	0
	Rhin. all. enf.	2	2	0

et dans un autre cas, un certain degré de nausée ; deux autres malades, de tempérament très nerveux, accusèrent la solution à 0,5‰ de leur causer localement de l'irritation. Mais en aucun cas, il ne fut néces-

saire d'interrompre le traitement. Aucune congestion de retour ne fut constatée. L'action d'une instillation se prolongeait de trois à cinq heures et, en cours de traitement, on n'observa qu'en huit cas une diminution progressive de cette action, après quatre ou cinq jours d'utilisation, les effets décongestionnants étant d'ailleurs retrouvés entiers en augmentant la concentration. En résumé, l'auteur trouva la Tétrahydrozoline supérieure à tous les autres décongestionnants connus. Voici un tableau qui résume ces faits (*voir page précédente*) :

H.A. ANDERSON (7) étudia le produit en médecine pédiatrique. Il traita avec une solution à 0,5 %, 105 malades ; les deux sexes étant en nombre à peu près égal, dont l'âge s'échelonnait entre trois semaines et onze ans ; 65 avaient de deux à vingt-quatre mois, 33 de trois à six ans. Dans la plupart des cas, la rhinite était la seule manifestation d'une infection des voies respiratoires supérieures et aucune autre médication n'était donnée ; mais, dans 24 cas (comprenant 10 otites moyennes, 6 bronchites et 8 gripes), on soigna pour elles-mêmes toux ou infection. Les doses étaient de 2 ou 3 gouttes dans chaque narine, quatre fois par jour pendant quatre jours. L'effet décongestionnant nasal se montra excellent chez 77 malades (soit 73,3 %), moyen chez 26 (24,7 %) et faible chez 2. Le soulagement obtenu persistait trois heures ou plus chez 75 % des malades, quatre heures ou plus chez 51 % d'entre eux, et ne fut inférieur à deux heures que chez 12 patients. La Tétrahydrozoline fut remarquablement tolérée. Les choses à noter furent le cas d'un enfant de neuf mois qui vit son obstruction nasale empirer avec la Tétrahydrozoline, mais cela se produisait également avec tous les autres médicaments. L'auteur observa dans 2 cas (un enfant de sept mois, l'autre de deux ans) une légère somnolence qu'il ne mit pas sur le compte du produit, car ces enfants qui étaient aussi traités par la codéine, virent cette somnolence disparaître quand on la supprima, malgré que l'on continuât la Tétrahydrozoline.

Voici donc passés en revue un millier d'observations de cas d'obstruction nasale traités par la Tétrahydrozoline qui se montra presque toujours être un décongestionnant très efficace tant en intensité qu'en durée d'action, tout en demeurant remarquable par sa parfaite tolérance et l'extrême rareté des incidents qu'elle a pu provoquer.

(7) *Antibiotic Medicine and Clinical Therapy*, août 1956, vol. 111, n° 3, 199.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Voyons si nos observations personnelles vont confirmer les faits précédents.

Les malades que nous avons eus à soigner par la Tétrahydrozoline, simple ou associée à d'autres médications, ont été de différentes catégories selon l'endroit où ils ont été traités. Nous nous sommes efforcés le plus possible de les soigner à l'infirmierie même, afin de pouvoir plus facilement contrôler par nous-même l'efficacité du produit et ses répercussions possibles sur l'état général et la muqueuse nasale. C'est ainsi que nous avons été amené à admettre à l'infirmierie des malades — en particulier ceux qui n'étaient atteints que de rhume banal — dont l'état ne motivait que très peu cette hospitalisation. Il faut reconnaître que tout séjour à l'infirmierie est en général considéré par le soldat comme une aubaine et que les sujets se prêtèrent beaucoup plus facilement, pour cette raison, aux contrôles que nous pratiquâmes. Nous traitâmes ainsi à l'infirmierie par la Tétrahydrozoline 47 malades pour des affections diverses, dans le détail desquelles nous entrerons plus avant.

Une autre catégorie de patients, représentant 24 sujets, fut celle de malades « ambulants » si l'on peut dire, malades non sérieusement atteints qui passaient à l'infirmierie nous demander si nous « n'avions pas quelque chose pour la grippe ou le rhume ». Ces malades présentaient l'avantage d'avoir des âges variés, étant officiers ou sous-officiers, avec parfois un état général plus ou moins atteint alors que dans la catégorie précédente nous nous adressions à des soldats qui avaient tous en général entre vingt et vingt-trois ans, et qui ne présentaient *a priori* aucune maladie intercurrente. Ces malades « ambulants » pouvaient très facilement être suivis par nous qui les voyions plusieurs fois par jour. Il était plus ennuyeux de leur procurer le médicament, car nos réserves n'étaient guère importantes. Les malades

achetaient le produit quand ils le voulaient bien ; pour les autres, nous devions leur prêter un flacon avec promesse de le ramener après guérison s'il n'était pas vide. Nous pûmes ainsi réaliser quelques économies.

Nous n'eûmes pas ces ennuis avec la troisième catégorie de malades, représentant 28 personnes (12 adultes et 16 enfants) qui étaient soignés à domicile et auxquels nous prescrivions le médicament sur ordonnance. La surveillance des effets du produit ne nous était pas difficile, car nous avions suffisamment de temps libre pour visiter ces familles de militaires qui acceptaient d'autant mieux nos visites que celles-ci étaient bien entendu gratuites, et que, peut-être, elles apportaient un peu de diversité à la monotonie de la vie en camp.

I. — MALADES A L'INFIRMERIE

Nous avons donc soigné à l'infirmerie 47 malades par la Tétrahydrozoline. Celle-ci était présentée en solution à 1 % dans des flacons vaporisateurs de 15 ml en matière plastique. Nous en donnions cinq fois par jour : le matin au réveil, à 11 heures, 15 heures, 19 heures et une dernière prise avant le sommeil. La dose donnée ne pouvait pas être exactement évaluée avec ce flacon vaporisateur ; nous faisions toutefois effectuer à chaque malade les mêmes trois pressions sur le tube, ceci dans chaque narine.

Parmi ces 47 malades, il y eut 6 rhumes simples, 8 angines avec écoulement nasal, 5 sinusites, 22 gripes, vraies ou simples « courbatures fébriles ». Mis à part 4 rhumes et 2 sinusites, tous ces malades étaient fébriles et dans la plupart des cas recevaient des médications complémentaires le plus souvent banales : eucalyptol, aspirine, vitamine C, terpine-codéine, voire sulfamides et antibiotiques, dans 3 cas de bronchites et 2 de sinusites. Aucun de ces malades ne reçut par ailleurs d'excitants ou au contraire de calmants pendant la durée du traitement bien que beaucoup en aient réclamé, en particulier pour mieux dormir ; ceci afin de ne pas masquer une action éventuelle du produit sur le système nerveux central. Nous avons étudié les effets généraux de la Tétrahydrozoline en mesurant au moins deux fois par jour pour chaque malade la pression artérielle avant et après (quinze et soixante minutes) la prise, en comptant de même le pouls, en surveillant les modifications éventuelles de la pupille. Localement nous examinions, également au moins deux fois par jour, l'état de la muqueuse nasale, et nous recueillions également les renseignements subjectifs des malades que nous interrogeons sur leurs sensations.

A) RHUMES

Dans cette catégorie de 6 malades catalogués « rhumes simples », 4 avaient en réalité une rhinite allergique avec éternuements fréquents, écoulement nasal important.

— Parmi eux, l'un présentait ces signes pour la première fois. Nous le traitâmes d'abord avec des aérosols d'étaiphylline qui lui procuraient un soulagement assez net mais passager (une petite heure au plus). Il reçut ensuite la Tétrahydrozoline cinq fois par jour, fut immédiatement soulagé et guérit en trois jours, momentanément tout au moins, car il revint une quinzaine de jours plus tard pour la même affection, obtint à titre externe les mêmes résultats aussi flatteurs, et nous ne le revîmes plus par la suite.

— Les trois autres rhinites allergiques que nous eûmes à soigner ne reçurent que les seules vaporisations de Tétrahydrozoline. Là aussi succès complet en trois ou quatre jours. Les deux rhumes restants semblaient plus infectieux qu'allergiques ; ces deux malades présentaient un fébricule aux alentours de 38° mais la seule médication associée qu'ils reçurent fut quelques comprimés d'aspirine par jour, l'écoulement nasal et de légères céphalées étant les seuls signes qu'ils présentaient.

— L'un d'eux fut également rapidement guéri en trois jours.

— L'autre, Michel D..., recommença à voir son nez couler et se boucher douze heures environ après l'arrêt du traitement de trois jours, bien qu'il n'y eut plus de fièvre ni de céphalée, nous recommençâmes le traitement pendant quarante-huit heures et tout rentra dans l'ordre définitivement à l'encontre des prévisions du malade, assez lunatique, qui jugeait être soigné de façon par trop succincte.

Donc, pour ces 6 rhumes banaux ou allergiques, nous obtenons 4 résultats en tous points excellents et 2 beaucoup mieux que moyens puisque seulement un peu tardifs. Sauf dans le cas relaté plus haut, l'obstruction nasale disparut à la première vaporisation et ne revint jamais pendant le traitement de trois jours — à raison de cinq prises par jour — et la cessation du traitement laissa le malade guéri. L'écoulement nasal demandait, lui aussi, une moyenne de quarante-huit heures pour se tarir, temps que mettait la muqueuse nasale à reprendre objectivement un aspect normal. Les chiffres de la pression artérielle, quinze et soixante minutes après la prise, ne se montrèrent jamais différents de ceux antérieurs à celles-ci, sauf parfois ceux de 19 heures, mais relevés alors une demi-heure après l'ingestion du repas du soir. Il ne fut non plus jamais noté d'accélération du pouls, ni de modification de la pupille. Subjectivement, personne ne se plaignit de picotements, de sensations de brûlures ou de mauvais goût aux vaporisations. Anecdote amusante à ce propos : l'un des patients qui présen-

tait une rhinite allergique, Jean-Pierre C..., de tempérament assez enjoué lui-même, était persuadé qu'il était l'objet d'une farce et que son flacon avait été rempli avec de l'eau ; il ne voulut nous croire qu'après avoir considéré les effets rapides du produit. Personne ne se plaignit d'énervements, d'insomnies ou de somnolence, pas plus que de nausées.

B) ANGINES

Les 8 « angines » qui bénéficièrent du traitement par la Tétrahydrozoline étaient dans 8 cas des angines rouges assez banales avec forte température, écoulement nasal limpide et obstruction nasale moyenne, et pour les 2 autres cas- des rhinopharyngites avec écoulement purulent et obstruction marquée. Toutes furent traitées par les sulfamides et suppositoires bismuthés, les malades suçant également des pastilles de tyrothricine. La guérison de l'angine elle-même survenait en trois ou cinq jours au plus, sans qu'il n'eut jamais été nécessaire d'utiliser les antibiotiques (fungiques tout au moins), étant entendu que nous avons employé les sulfamides. La congestion nasale et l'écoulement, qui nous intéressaient plus spécialement, furent traités selon les normes que nous avons indiquées plus haut (cinq fois par jours) pendant le temps que persista la température ou, quand celle-ci était déjà revenue à la normale, les signes locaux.

Les résultats furent partout excellents en ce qui concerne l'obstruction nasale. Aucun malade ainsi traité ne se plaignit plus de son nez « bouché » depuis le moment où le traitement fut institué. Au point de vue écoulement nasal, les signes disparurent en deux ou trois jours, complètement et définitivement, sauf en un cas, chez Pierre D..., qui accusait des antécédents de sinusite frontale et qui, à l'occasion de son angine, moucha du pus pendant six jours bien qu'il n'ait jamais présenté les signes subjectifs de sinusite qui lui étaient habituels, c'est-à-dire de violentes céphalées frontales « en coups de marteau », selon ses dires, et de vertiges aux changements de position du crâne. Lui-même fut assez heureusement surpris de ne pas faire la sinusite qu'il attendait et nous avons pu penser, comme J. GRAWES, que ce très bon résultat — malgré sa relative lenteur d'obtention — et l'absence de complications ultérieures pouvait être mis au compte de la Tétrahydrozoline.

Les mêmes contrôles furent effectués tant au point de vue local que général. Jamais nulle part nous n'observâmes quelque retentissement que ce fut sur le système nerveux central ou l'appareil cardiovasculaire. Tous les malades prirent volontiers leur médicament et

semblèrent goûter son efficacité, son manque d'odeur et de goût. Donc, ici, succès complet sans aucune restriction.

C) SINUSITES

Nous eûmes également à traiter cinq sinusites. Parmi celles-ci, deux étaient anciennes et ces malades étaient allés se faire radiographier les sinus à l'hôpital militaire voisin.

— L'un d'entre eux, Paul M..., présentait des dégâts assez importants radiologiquement et faisait très fréquemment de violentes crises de sinusite fronto-maxillaire. Il avait été soigné plusieurs fois dans le civil par antibiotiques généraux et locaux, ponctions et lavages. Il présentait de plus un déséquilibre neuro-végétatif important avec une assez nette arriération mentale, ce qui, associé à sa sinusite, le fit réformer assez facilement. Toujours est-il que le traitement par la Tétrahydrozoline lui fit le plus grand bien. Son obstruction nasale qu'il avait pour ainsi dire en permanence et qui entraînait chez lui une dyspnée, assez importante pour lui interdire tout effort un peu prolongé et l'indisposer dès que quelqu'un fumait dans la chambre (il se réveillait souvent en chambrée avec l'impression d'étouffer), disparut à peu près totalement dès le début du traitement. Il se faisait des vaporisations assez fréquentes, toutes les deux heures environ, dès qu'il pensait qu'il allait recommencer « à ne plus respirer ». Nous pensons, quant à nous, que ses besoins accrus de médicament tenaient plus à son état psychique et neuro-végétatif, qu'à sa muqueuse nasale. En tous les cas, il reconnut lui-même que c'était la première fois qu'un décongestionnant nasal lui apportait un soulagement aussi net. Il avait l'habitude d'utiliser une spécialité d'éphédrine en solution huileuse dont il portait toujours un flacon sur lui, et demanda à inscrire le nom de ce nouveau produit pour pouvoir s'en procurer ultérieurement. Il faut noter toutefois que le résultat sur son écoulement — qui était verdâtre et sentait mauvais — fut un peu moins bon. Pendant les dix jours qu'il resta à l'infirmerie, celui-ci disparut presque complètement au bout de cinq jours, puis revint, bien que discrètement, le neuvième jour. Nous dûmes alors envoyer ce Paul M... à l'hôpital militaire pour mise en observation neuro-psychiatrique et nous n'eûmes plus d'autres nouvelles de lui que d'apprendre qu'il avait été réformé.

Nous ne pouvons donc classer que comme « moyen » ce résultat qui fut cependant, répétons-le, bien supérieur à tout ce que le malade avait pu obtenir jusqu'alors.

— Deux autres, parmi ces cinq sinusites, présentaient, nous l'avons dit, des sinusites frontales toutes deux anciennement connues, mais chez eux la radiographie ne montra rien de particulier et ils nous revinrent de l'hôpital militaire avec le conseil de les traiter banalement par antibiotiques (pénicilline), désinfection rhinopharyngée et fumigations. Leur écoulement nasal était assez discret, purulent cependant, jaunâtre. Pour ces deux sujets, nous instituâmes le traitement préconisé,

y compris les inhalations. Celles-ci, bien que répétées quatre fois par jour à l'aide d'un mélange contenant menthol et eucalyptol, ne semblèrent avoir qu'un effet très relatif sur la congestion nasale et la rhinorrhée de ces deux patients, particulièrement chez l'un qui garda cinq jours une température à 38° - $38^{\circ}5$ et des céphalées assez violentes. Ils disaient être « dégagés » après l'inhalation pour une demi-heure, une heure au plus et se plaignaient de ce que ce mélange leur provoquât des picotements du nez et même des yeux. Nous abandonnâmes alors ce traitement pour passer à la Tétrahydrozoline, ce au bout du troisième jour. Le résultat fut des plus satisfaisants. L'obstruction nasale fut aussitôt levée, l'écoulement, grâce aux antibiotiques sans doute, mais également pour une bonne part aux vaporisations, nous a-t-il semblé, se tarit en trois jours chez l'un et cinq jours chez celui qui avait été quelque temps fébrile. Ces deux malades quittèrent l'infirmierie après une quinzaine de jours d'hospitalisation, apparemment guéris, bien qu'ils n'aient plus reçu de Tétrahydrozoline depuis trois ou quatre jours.

— Les deux sinusites qui apparurent, pour la première fois, chez nos deux derniers malades, étaient assez légères, se traduisant par un écoulement non limpide, sans fièvre pour ainsi dire, mais avec des céphalées sous-orbitaires assez nettes cependant et surtout une vasodilatation de la muqueuse nasale très gênante. L'un de ces deux patients, Claude R..., présentait des éternuements assez fréquents qui lui « résonnaient dans la tête » et semblaient bloquer pendant quelques instants sa perméabilité nasale à la manière d'un clapet. Ils ne reçurent tous deux comme traitement, en plus de la Tétrahydrozoline, que de l'aspirine et de la vitamine C. Tous deux se trouvèrent radicalement guéris en trois jours environ, la perméabilité nasale ayant été rétablie dès le début du traitement, et nous ne les revîmes jamais par la suite.

Donc ici, sur cinq cas de sinusite, on note quatre résultats excellents et un moyen, mais ce dernier chez un sujet présentant une affection très importante et évoluant depuis fort longtemps. Chez aucun de ces cinq malades pas plus que chez les précédents, il ne put être noté quoi que ce soit tant au point de vue local que général : pas d'irritation, rien sur le cœur ni sur les nerfs, et à ce propos on peut remarquer que notre malade en déséquilibre neuro-végétatif ne montra ni excitation, ni insomnie inhabituelle.

D) GRIPPES

Le nombre des grippés que nous eûmes à soigner fut assez considérable, mais beaucoup d'entre eux n'avaient pas besoin d'être hospitalisés à l'infirmierie qui ne recevait que les plus fébriles et ceux qui, bien que leur état ne fut pas toujours des plus sérieux par ailleurs, présentaient en même temps une rhinite, afin que nous puissions les traiter à la Tétrahydrozoline. D'autre part, les fortes gripes ne présentaient pas obligatoirement cette rhinite. Pour les cas qui nous inté-

ressent ici, nous eûmes 22 observations à relever. Nous n'entrerons pas, bien entendu, dans le détail de chaque cas et nous ne nous occuperons que des moins banaux. Tous ces malades reçurent, en plus des vaporisations, de l'aspirine, de la vitamine C, de l'eucalyptol en injections ou en suppositoires, parfois de la terpène-codéine s'ils toussaient trop, parfois un peu de sirop banal, mais rien de bien spécial et en tout cas jamais d'antibiotiques. La guérison survenait en 3 à 8 jours, selon l'intensité de l'affection. Le traitement par la Tétrahydrozoline se fit comme pour les cas précédents : 3 pressions du flacon vaporisateur dans chaque narine, 5 fois par jour. Quels furent les résultats ?

— L'un fut absolument négatif, mais on ne peut certes incriminer le produit à ce sujet : c'est le cas d'un Nord-Africain musulman, Ahmed B..., qui refusa très vite obstinément le traitement par vaporisation, ne voulant pas s'introduire le flacon dans les narines, bien qu'il puisse voir de ses camarades musulmans le faire autour de lui. Il ne semblait même pas vouloir se moucher et n'acceptait que les piqûres et le sirop. Il guérit cependant très facilement en cinq jours. Nous passons donc sur ce cas.

— Un autre Nord-Africain, français de souche celui-là, Gabriel T..., déclara que le produit ne lui procurait aucun soulagement et que par ailleurs il lui provoquait « des démangeaisons insupportables dans le nez » et qu'il le faisait éternuer. Nous pensons cependant honnêtement qu'il mentait car c'était un simulateur et ses voisins de lit ne confirmèrent jamais ces faits, et ce malade nous sembla guéri aussi bien et aussi vite que les autres (il ne se mouchait plus après deux ou trois jours, ne ronflait plus la nuit). Disons tout de suite que ce mauvais coucheur présentait un syndrome subjectif de traumatisé crânien, datant de deux mois avant son incorporation, pour lequel il n'avait jamais consulté de médecin, mais qu'il entretint si bien qu'il parvint à se faire réformer avant son troisième mois de service.

Nous estimons sincèrement que nous pouvons cependant le ranger parmi les excellents résultats.

— Nous serons plus circonspects sur le cas de Michel J... qui présentait au milieu de ses signes grippaux, une obstruction nasale importante bien qu'avec fort peu d'écoulement. Celui-ci se tarit très vite mais la congestion nasale subsista. Une vaporisation dans chaque narine la levait entièrement en une minute, mais elle revenait inexorablement une heure après et même moins, ce qui l'empêchait de bien se reposer la nuit. Nous insistâmes pendant quarante-huit heures, chaque prise de Tétrahydrozoline lui apportant un mieux très sensible, mais nous n'allâmes pas plus loin, d'autant plus que ce malade éternuait fréquemment après les vaporisations. Il ne prit plus que de l'huile goménolée, et que ce soit pour cette raison ou non, son obstruction nasale disparut comme elle était venue, quatre jours après.

Nous ne pourrions donc classer ce résultat que comme faible.

— Autre résultat, plutôt moyen que faible celui-là, celui constaté chez Jean-Paul B..., si, chez lui, la désobstruction nasale fut très bonne, comparable à celle de la grande majorité des malades, l'action sur l'écoulement qui était limpide, semble tout à fait inexistante. Il fut traité par la Tétrahydrozoline pendant huit jours, et quand il quitta l'infirmerie totalement remis de sa grippe par ailleurs, son nez coulait toujours notablement.

Mis à part ces deux derniers cas, tous les autres résultats de ce médicament sur la rhinite grippale furent très bons, pour ne pas dire parfaits, et même quelques malades qui ne voyaient pas la nécessité d'entreprendre un tel traitement, s'en trouvèrent très bien une fois qu'ils l'eurent essayé. Les effets sur l'obstruction nasale se faisaient sentir presque instantanément ou en une minute au plus. Jamais d'autres grippés que celui cité plus haut n'eurent besoin d'effectuer de vaporisations plus fréquentes que celles qui étaient prescrites de façon habituelle. Sauf chez 2 ou 3 malades, personne n'éprouva le besoin de prendre une nouvelle dose pendant la nuit, ce qui permet d'évaluer à 4 heures au moins, 5 heures en moyenne, la durée d'action vasoconstrictrice de la Tétrahydrozoline. L'écoulement nasal cessait en 46 heures en moyenne, parfois en 3 jours, mais durait sans doute beaucoup moins longtemps qu'habituellement. Quelques-uns de ces grippés présentèrent au début de leur affection quelques épistaxis, principalement ceux qui saignaient facilement du nez, au moindre choc, à la simple exposition au soleil. Dans tous les cas, une vaporisation dans les narines de Tétrahydrozoline arrêta presque net cette hémorragie. Nous nous amusâmes à ce point de vue à pratiquer une expérience, si l'on peut dire, sur Gaston R... qui saignait assez bien des deux narines, sans doute à cause de sa grippe, mais peut-être bien aussi à cause de l'énergie qu'il mettait à se moucher : nous le laissâmes debout après avoir vaporisé la Tétrahydrozoline dans une seule narine qui, au bout de 4 heures, n'ensanglanta plus les mèches de coton que nous présentions à son orifice, alors que l'autre continuait à couler.

Pour ce qui est de l'action irritante locale du produit, elle nous a semblé pratiquement inexistante, bien qu'il nous ait paru, en un cas rapporté plus haut, qu'il ait pu faciliter les éternuements. Un malade, et il fut bien le seul, lui trouva un goût, pas désagréable d'après lui, mais qu'il fut incapable de définir. Deux autres déclaraient qu'ils resentaient des picotements. Personne d'autre ne remarqua de sensations désagréables au niveau de la muqueuse nasale, bien que certains de nos malades fussent assez « chicaneurs » ou pusillanimes et que l'atmosphère d'expérimentation (c'est un bien grand mot) qui les entourait, les portât facilement à découvrir à toute fin quelque chose. Nos contrôles de la pression artérielle et du pouls ne montrèrent jamais aucune anomalie. De même, aucune répercussion spéciale ne fut notée sur le système nerveux central.

E) BRONCHITES

Le dernier groupe de malades traités à l'infirmierie par la Tétrahydrozoline est représenté par 6 bronchites.

— Trois d'entre elles furent assez sévères, et parmi elles deux furent traitées — et vite guéries — par le chloramphénicol.

— Une autre, accompagnée d'une rhinopharyngite avec forte fièvre (39° pendant cinq jours), fut traitée (Georges D...) sans succès par la pénicilline, seul antibiotique dont nous disposions alors, dut être envoyé à l'hôpital, avec un flacon pulvérisateur pour continuer cette partie du traitement ; quand nous revîmes une dizaine de jours plus tard ce malade qui partait en convalescence, il nous indiqua que sa perméabilité nasale, déjà recouvrée avant son départ à l'hôpital, s'était maintenue de façon toujours aussi satisfaisante et n'avait pas reparu quand le flacon s'était trouvé vide.

— Les trois autres bronchites étaient assez banales, simples suites de grippe, et intéressantes pour nous surtout par le fait qu'elles s'accompagnaient d'obstruction nasale avec rhinorrhée. Nous utilisâmes, là aussi, toujours les mêmes doses et il n'y eut que des résultats excellents : perméabilité vite retrouvée, durant en moyenne cinq heures après chaque prise, écoulement vite tari, aucune réaction locale ou générale.

Nous pouvons donc considérer que sur ces 47 malades soignés à l'infirmierie, traités et surveillés de façon certaine, nous obtinmes par des vaporisations de Tétrahydrozoline sur l'obstruction nasale et la rhinorrhée, 41 excellents résultats, soit 87 %, 2 résultats bons, 2 moyens sans plus, 1 faible (plus un sans valeur par refus du traitement). Ce sont donc des chiffres très encourageants. Voyons comment réagirent nos malades « ambulants ».

II. — MALADES SOIGNÉS A TITRE EXTERNE

Ces malades ambulants n'étaient, par définition, que de petits malades qui étaient plus exactement gênés par un rhume ou une grippe légère. Ce sont surtout des gens qui, passant devant l'infirmierie, se demandaient s'ils n'y trouveraient pas un remède à notre disposition, surtout celui qui nous occupe ici. Nous pûmes cependant traiter par la Tétrahydrozoline, soit en la donnant, soit en la faisant acheter, 24 malades, hommes, d'âge variable et présentant des affections diverses. Il ne nous était en aucune façon difficile d'exercer nos contrôles élémentaires du pouls, de la pression artérielle, la plupart des patients

étant le plus souvent ravis qu'on leur « prenne la tension ». Pour le reste, c'était surtout une question d'interrogatoire et nous avions quotidiennement assez d'occasions de les rencontrer pour que nous puissions le faire commodément. Il était moins aisé de savoir si cette catégorie de malades prenait bien le médicament aux heures et dates indiquées, mais nous pensons que nous pouvions très certainement leur faire confiance. Les doses étaient les mêmes que plus haut.

Parmi ces 24 cas, 8 reçurent des vaporisations de Tétrahydrozoline pour de simples congestions nasales permanentes qui, sauf en un seul cas (Charles F...) : rhinite chronique hypertrophique diagnostiquée à l'hôpital, semblaient sans origine particulière.

— Nous avons déjà souvent vu Charles F... qui nous demandait fréquemment des gouttes nasales. Sa rhinite lui était, semble-t-il, fort gênante. Il l'avait depuis plusieurs années et avait suivi divers traitements qui n'avaient guère amélioré son état. Il ne présentait pas un écoulement particulièrement abondant et celui-ci était, quand il se manifestait, très épais et jaunâtre. Il avait besoin pour ainsi dire en permanence de quelque chose qui lui permette de mieux respirer, principalement pour la nuit. Nous lui proposâmes la Tétrahydrozoline et il fut véritablement enthousiasmé, disant qu'il avait tout essayé et que pour la première fois il avait trouvé quelque chose d'efficace et qu'il pouvait maintenant passer ses nuits tranquillement. Il ne ressentait par ailleurs aucune action excitante sur le cœur ou le système nerveux central, rien non plus localement. C'était un assez joli succès, et s'il y a peu de chance pour que ce produit lui guérisse sa rhinite hypertrophique, le soulagement qu'il lui procure est déjà très appréciable en soi.

Les sept autres avaient simplement le « nez bouché », soit qu'ils vivent dans des locaux surchauffés, soit qu'ils présentassent des congestions passagères au cours d'à-coups hypertensifs comme Robert V..., adjudant près de la retraite, éthylique et hypertendu, soit sans cause apparente.

— Chez ce Robert V..., aucune modification de la tension artérielle ne fut notée à divers examens ; il ne sembla pas qu'il fût plus nerveux que d'habitude ; il nous assura ne pas avoir de troubles du sommeil et se déclara enchanté à tous points de vue du médicament.

Chez ces huit patients, il ne s'en trouva d'ailleurs qu'un seul qui nia l'efficacité du produit, mais ceci catégoriquement : un officier qui nous avait dit que « cela ne faisait rien du tout » et que « d'ailleurs le vaporisateur ne marchait pas ». Bien que sceptique sur la véracité de ses dires, nous fûmes cependant obligés de considérer ce cas comme un échec. Tous les autres le trouvèrent très efficace, tant en intensité qu'en durée (en moyenne 4 heures) d'action, et très agréable à prendre. Chez aucun, nous ne décelâmes d'effets secondaires fâcheux.

— Dans un autre cas (sergent Louis F...), nous eûmes à soigner une rhinite allergique, ce sujet présentant par ailleurs de fréquentes crises d'asthme. Il obtint également avec ce produit d'excellents résultats sans éprouver le moindre trouble, mais chez lui la durée d'action vasoconstrictive n'était que de deux heures environ, parfois moins.

Bien qu'il trouvât la Tétrahydrozoline supérieure aux produits précédemment utilisés, nous ne pouvons considérer ce résultat que comme moyen.

Dans sept cas, ce furent des rhumes banaux, probablement d'origine virale, que nous eûmes à soigner. Les malades ne reçurent que les vaporisations de Tétrahydrozoline, à l'exception d'un seul qui avait un fébricule à 38° et une petite otite congestive : celui-ci reçut en plus quelques comprimés antigrippe et des soins locaux de l'oreille. Pour ces sept hommes, le résultat fut le même, excellent, sans aucune contrepartie fâcheuse. Deux autres, atteints de sinusite avec congestion nasale importante, furent soignés par ce médicament.

— L'un d'eux, Robert C..., qui avait un écoulement assez important mais peu purulent, avec une légère fièvre, voulut se soigner lui-même par la tétracycline et des suppositoires soufrés comme on le lui avait précédemment prescrit ; il accepta cependant de se faire quatre fois par jour des vaporisations. Il se déclara très satisfait du résultat, son obstruction nasale étant complètement levée et son écoulement cessant en trois jours, alors qu'habituellement cela ne se produisait qu'au bout d'une semaine. A noter que, chez lui, s'il n'y eut aucune réaction cardiaque ou nerveuse, il présenta une certaine irritation locale : il ressentait à chaque vaporisation des picotements dans le nez et les yeux — qui devenaient brillants — ; cette réaction était très fugace, durant quelques secondes, et ne le gênait en rien.

Cependant, pour cette raison : résultat moyen.

Les six derniers cas étaient représentés par des gripes banales, sans autres signes qu'une légère fièvre, des céphalées et des courbatures et une obstruction nasale incomplète avec rhinorrhée limpide, ces deux derniers signes nous ayant fait nous intéresser plus spécialement à ces six malades, car les gripes étaient nombreuses. Chez tous, résultats excellents, à peu près identiques ; tout était rentré dans l'ordre en 2 ou 3 jours, sans que l'on ait pu rien remarquer d'anormal.

Donc, chez ces 24 malades qui reçurent un traitement ambulatoire, 21 résultats excellents ont été enregistrés dans le traitement de la congestion nasale par la Tétrahydrozoline pour un résultat nul (?) et deux moyens. Aucune réaction générale ne fut à signaler et, seulement une fois, une petite irritation locale.

III. — MALADES SOIGNÉS A DOMICILE

Nous en arrivons maintenant à notre dernier groupe de malades, ceux qui furent soignés à domicile. Pour ceux-ci, qui réclamaient la visite du médecin et auxquels nous pouvions prescrire des médicaments sur ordonnance, la question de l'approvisionnement en produit ne se posait pas. Nous allions visiter nos malades deux fois par jour, deux jours au moins, pour nous rendre compte sur place des effets de la Tétrahydrozoline et, nous l'avons déjà dit, ces familles n'y voyaient aucun inconvénient. Nous pûmes recueillir parmi elles 28 observations. Ce qui était le plus intéressant dans ce groupe, c'est qu'il comprenait 16 enfants. Cependant, comme nous préférons nous méfier de la solution à 1 %, nous n'en prescrivions qu'au-dessus de 3 ans. Il est d'ailleurs malcommode de se servir de flacons nébuliseurs chez les tout-petits.

A) ADULTES

Parmi les 12 adultes qui utilisèrent le produit, 9 furent des femmes (généralement entre 25 et 40 ans). Nous en soignâmes six pour grippe, presque au même moment (il y avait alors une épidémie) par les anti-infectieux banaux. Pour ce qui est de la Tétrahydrozoline, nous leur demandâmes d'en prendre quatre prises par jour à intervalles réguliers, toujours à la même dose (3 pressions sur le tube pour chaque narine). Ces six malades se trouvèrent fort bien du médicament, qu'en particulier elles apprécèrent par le fait agréable qu'il était non irritant localement et qu'il n'avait pas mauvais goût. Leur obstruction nasale fut à chaque fois levée en moins d'une minute et durait assez pour ne pas nécessiter plus de quatre prises par jour.

— Chez Mme Christiane R... cependant, qui était d'ailleurs plus atteinte que les autres et présentait fréquemment de petits épistaxis — chaque fois qu'elle se mouchait — mais chez qui cependant la durée d'efficacité dépassait deux heures. Nous lui demandâmes d'en prendre toutes les trois heures, ce qu'elle n'avait pas osé faire d'elle-même, craignant que le produit ne soit toxique, et se trouva complètement débarrassée de son écoulement et de son obstruction quarante-huit heures après.

Là encore, aucune variation des chiffres tensionnels ou du rythme cardiaque, aucune excitation du système nerveux central, même chez Mme Jacqueline I..., qui ne pouvait pourtant certainement pas être considérée comme une personne calme.

— Mme Nicole V... présentait, elle, une sinusite fronto-maxillaire assez importante pour nécessiter des soins deux fois par semaine à l'hôpital militaire voisin, où on lui faisait des lavages. Elle n'avait qu'assez peu de rhinorrhée, mais de fortes douleurs et une gêne respiratoire très importante. On lui donnait pour cela un produit à base de naphthazoline, mais celui-ci, après lui avoir au début donné satisfaction, lui semblait de moins en moins efficace. Nous lui conseillâmes d'essayer la Tétrahydrozoline et elle obtint un soulagement complet. Revue une quinzaine de jours plus tard, elle nous déclara aller mieux, se rendre encore une fois par semaine à l'hôpital pour ses soins et utiliser toujours le médicament à raison de trois prises par jour, avec toujours le même succès et sans aucun trouble, donc sans particulièrement de congestion de retour, malgré ce long traitement.

Deux autres patientes reçurent également de la Tétrahydrozoline pour traitement d'un rhume banal et obtinrent d'aussi bons résultats.

— L'une d'elles, Mme Colette S..., était enceinte et présentait un fond nauséeux assez marqué, mais qu'elle nous assura n'avoir en rien été augmenté par la drogue.

— Mme Suzanne Th..., enfin, nous demanda un jour où nous visitâmes son mari, si nous « connaissions un décongestionnant nasal qui marche » ; nous lui indiquâmes évidemment la Tétrahydrozoline et elle s'en trouva enchantée.

Ce fait est remarquable en ce sens que cette dame était notoirement connue pour être très rarement satisfaite, de tout en général, des médecins et de la médecine en particulier.

Les trois hommes soignés à domicile, trois gripes dont une accompagnée d'une otite catarrhale, furent traités avec le même succès, sans aucun trouble.

— Le sergent-chef René J..., qui souffrait de son oreille gauche, nous assura avoir beaucoup moins mal pendant environ deux heures après la vaporisation, qu'il sentait son oreille « se déboucher ».

— Le capitaine Emmanuel A..., remarquable par le fort rhinophyma qu'il présentait, nous déclara que ce produit était « très très bien ».

B) ENFANTS

Parmi les 16 enfants soignés — ils avaient entre 4 et 13 ans — 13 ne présentaient que des rhumes, des gripes ou des bronchites légères, avec ou non de la fièvre. Nous n'entrerons donc pas dans les détails de leur affection. Nous demandions aux parents de n'effectuer que deux pressions sur le flacon nébuliseur, et ceci quatre fois par jour. Il est à remarquer que tous ces enfants se montrèrent agréablement surpris par le fait que la Tétrahydrozoline n'avait pas de goût désagréable et « ne piquait pas », excepté la petite Evelyne S..., 5 ans,

qui faisait par ailleurs des scènes épouvantables dès qu'il lui fallait prendre un médicament quelconque. Néanmoins, ces 13 enfants furent immédiatement soulagés en ce qui concerne leur obstruction nasale. Leur rhinorrhée se tarit en des temps variables entre 2 et 4 jours, mais en général très facilement.

— Nous donnâmes également de ce médicament aux petits S..., sœur et frère de respectivement quatre et six ans qui faisaient une rougeole de moyenne intensité, sans trop de nécessité d'ailleurs car ils ne présentaient qu'assez peu d'obstruction nasale, mais nous voulions nous rendre compte si la Tétrahydrozoline avait des effets sur ce catarrhe nasal particulier. Ils en reçurent pendant quatre jours et il nous sembla nettement que ce catarrhe était fort diminué pendant les deux heures qui suivaient la prise.

— Notre dernier enfant, Patrick P..., sept ans, qui venait de subir une adénoïdectomie et éprouvait beaucoup de difficultés à respirer par son nez, surtout la nuit, fut très amélioré par le traitement, une prise lui rendait une perméabilité nasale normale pendant au moins quatre heures après chaque prise et ne se réveillait plus qu'une fois la nuit pour en réclamer à nouveau. Le traitement dura six jours et tout rentra dans l'ordre.

Le traitement par la Tétrahydrozoline ne provoqua jamais le moindre trouble chez ces enfants ; aucune insomnie, aucune somnolence en particulier, pas d'autre excitation du système nerveux central ; rien non plus à signaler pour l'appareil cardio-vasculaire. Nous utilisons pourtant la solution à 1 % que certains auteurs, nous l'avons vu, déconseillent pour les enfants (il est vrai que nous n'en donnions pas en dessous de trois ans). Donc, chez ces 28 malades soignés à domicile, le médicament fut toujours bien accepté, se montra toujours efficace tant en durée qu'en intensité d'action et l'on n'eut à noter qu'un seul cas d'irritation locale, bien que celui-ci eut été fort sujet à caution.

CONCLUSION

Nous en arrivons à présent à la conclusion de ce modeste travail. Nous avons voulu contrôler par des observations personnelles à la fois les défauts éventuels et les qualités d'un décongestionnant nasal récent, le chlorhydrate de Tétrahydrozoline, que nous avons découvert — ou plus exactement rencontré — fortuitement et qui nous avait paru dès l'abord très intéressant, après l'avoir utilisé nous-mêmes.

Cherchant en premier lieu à connaître les propriétés pharmacologiques de ce corps, nous étudiâmes les articles de D.E. HUTCHEAN et son équipe. Ceux-ci nous apprirent que ce sympathicomimétique, assez différent des autres chimiquement par ce fait que son groupement amine n'est séparé du noyau aromatique que par un seul atome de carbone et non deux comme généralement, s'en éloignait également par sa très faible toxicité. Il augmente la pression artérielle de l'animal en injections intra-veineuses, mais beaucoup moins que d'autres corps, et jamais en tous cas en instillations dans les narines. Son action vasoconstrictive est cependant très nette. On obtient à très forte dose une brachycardie, mais aux doses courantes, l'action sur le cœur isolé est nulle. L'action sur le système nerveux central est plutôt sédative. Mais surtout, la Tétrahydrozoline ne possède sur la muqueuse nasale pratiquement aucune action irritante et en particulier n'affecte en rien la motilité ciliaire. Elle n'a pas d'action sensibilisante et sa toxicité est 3 à 10 fois moindre que celle des vasoconstricteurs courants, bien que ses effets soient beaucoup plus durables.

Nous consultâmes ensuite la littérature pour savoir ce que pensaient les différents auteurs de ce nouveau produit. Ils soignèrent en tout un millier de malades par la Tétrahydrozoline en solution à 1 % et 0,5 % et pour des affections variées (infections respiratoires hautes, rhinites chroniques ou aiguës, allergiques, vasomotrices, sinusites aiguës ou chroniques, gripes, bronchites, etc...) et obtinrent 95 % d'excellents résultats et 3 % de résultats un peu moins bons. La durée de l'action vasoconstrictive fut en général de 4 à 6 heures, sans qu'il se produise d'inconvénients fâcheux, sauf en quelques cas très rares, l'apparition chez de très jeunes enfants d'une somnolence vite dissipée

dès l'arrêt du traitement et peut-être due à un surdosage. Mais, par ailleurs, ces auteurs notèrent à son actif son manque de goût et d'effets irritants locaux, la non-apparition, avec l'emploi de ce produit, de congestion de retour ou d'à-coups hypertensifs et son innocuité vis-à-vis du système nerveux central et de l'appareil cardio-vasculaire.

Nous voulûmes vérifier nous-mêmes ces faits et, pour ce faire, relevâmes chez des militaires ou familles de militaires une centaine (à un cas près) d'observations prises chez des malades hospitalisés dans notre infirmerie ou soignés chez eux, ou bien encore qui recevaient un traitement ambulatoire assez symptomatique pour des affections peu graves. Il y avait parmi eux 12 femmes et 16 enfants. Ils souffraient d'affections variées de l'arbre respiratoires, mais c'est évidemment surtout pour leur nez qu'ils nous intéressaient. Nous eûmes assez de difficultés pour nous procurer le médicament expérimenté, mais par contre il nous était facile d'en vérifier les effets, bons ou mauvais, par quelques contrôles simples car le temps libre ne nous manquait pas et les patients étaient sur place.

Nos résultats furent à peu près les mêmes que ceux des auteurs cités. Sur 99 cas observés, nous obtinrent 90 résultats excellents, 7 résultats moins bons ou simplement moyens et seulement deux médiocres. L'action était durable (4 à 5 heures en moyenne), l'efficacité très nette, le produit très bien accueilli ; il ne se montra pour ainsi dire jamais irritant pour la muqueuse nasale et l'on n'observa jamais d'action fâcheuse sur le cœur, la pression artérielle, le système nerveux central et ceci même à la concentration de 1 % chez les enfants qui, en particulier, ne présentèrent jamais de somnolence.

Nous pensons donc en terminant que ce chlorhydrate de Tétrahydrozoline, qui n'a bien évidemment pas une importance exceptionnelle, n'en est pas moins des plus intéressants de par son efficacité et son intensité et qu'il se montre, en tous cas, au moins aussi bon que tous les autres décongestionnants de la muqueuse nasale jusqu'alors connus. Somme toute, ce petit médicament qui soulage nombre de maladies plus ou moins graves, voire les guérit, rend certainement la vie plus agréable à tous les gens qui ont « des ennuis avec leur nez » et ils sont légion. Ne serait-ce que pour cette raison, il remplit parfaitement son rôle de médicament, efficace, sûr, utile.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
AUBRY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre I. — INTRODUCTION	9
Chapitre II. — GÉNÉRALITÉS	11
Chapitre III. — PHARMACOLOGIE DE LA TÉTRAHYDROZOLINE (Chlorhydrate) ..	15
Chapitre IV. — ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DE LA TÉTRAHYDROZOLINE	19
Chapitre V. — OBSERVATIONS PERSONNELLES	27
I. <i>Malades à l'infirmerie</i>	28
II. <i>Malades soignés à titre externe</i>	35
III. <i>Malades soignés à domicile</i>	38
CONCLUSION	41

